

再審査報告書

平成 21 年 9 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① 塩酸セレギリン ② エフピー錠 2.5
有効成分名	塩酸セレギリン
申請者名	① 藤本製薬株式会社 ② エフピー株式会社
承認の 効能・効果	① 医薬品の製造原料として用いる。 ② 次の疾患に対するレボドパ含有製剤との併用療法 パーキンソン病（過去のレボドパ含有製剤治療において、十分な効果が得られていないもの：Yahr 重症度ステージ I～IV）
承認の 用法・用量	① 医薬品の製造原料として用いる。 ② 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 通常、成人に塩酸セレギリンとして 1 日 1 回 2.5mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5mg ずつ増量し、最適投与量を定めて、維持量とする（標準維持量 1 日 7.5mg）。1 日量は塩酸セレギリンとして 5.0mg 以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5mg の場合は朝食後 5.0mg 及び昼食後 2.5mg を服用する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10mg を超えないこととする。
承認年月日	平成 10 年 7 月 3 日
再審査期間	6 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、エフピー錠 2.5（以下「本剤」という。）の市販後における有効性及び安全性等に関する問題点、疑問点等を把握することを目的として、承認条件 2*に従い可能な限り全投与症例を対象とし、平成 10 年 7 月から平成 16 年 7 月まで実施され、国内 677 施設から 4,717 例が収集された。

使用成績調査等の協力依頼について、申請者は以下のように説明した。本剤の情報提供時に、販売開始時から平成 15 年 12 月末日（再審査期間は、平成 16 年 7 月 2 日まで）まで実施し、調査依頼施設数は 3,150 施設であった（納入先施設数 4,523 施設）。調査依頼に対し、協力が得られない場合は「市販後調査不実施理由書」に、使用成績調査のみの実施や全投与症例ではなく数例に限定し実施する場合は、「市販後調査一部不実施理由書」に、その理由を記載することとした。その結果、契約しなかった 2,473 施設からは、いずれの施設からも不実施理由書（2,084 施設）又は一部不実施理由書（389 施設）が提出された。契約した 677 施設のうち、さらに調査未実施であった 188 施設中 23 施設からは不実施理由書（15 施設）又は一部不実施理由書（8 施設）が提出されたが、165 施設からは理由書が提出されなかった。また、調査を実施した 489 施設のうち、34 施設からは一部不実施理由書が提出され、全て実施されたのは 455 施設であった。調査に協力が得られなかった理由としては、時間的に実施不可 1,669 施設、調査対象不在 386 施設、医師又は患者の異動 225 施設、調査受入れ体制なし 122 施設等であった。医療機関としての実施率は 10.8%（489/4,523 施設）であった。調査を実施した 489 施設のうち、全ての本剤投与患者につき調査を実施した医療機関もみられたが、契約の関係上（予算不足や IRB の開催予定なし等）又は診察時間の関係上、全ての本剤投与患者につき調査できなかった医療機関もみられたことから、症例数としては 9.3%に低下したものと考えられる。本剤の承認条件に従い、申請者は医師及び薬剤師への情報提供する際に、本剤の承認条件が「可能な限り全投与症例」につき調査しなければならないことを説明及び市販後調査の実施を依頼し、結果的に 10.8%の医療機関で調査が実施された。

特別調査として、①第Ⅱ相オープン試験で有用性が認められた患者のうち、主治医が長期投与した方がより一層の有用性が認められると考えた患者を対象とした長期使用に関する調査（平成1年10月～平成7年9月）、②承認条件2*に基づく継続調査（平成10年7月～平成16年7月）、③承認条件2*に基づく予後調査（平成10年7月～平成16年7月）、④レボドパ減量による副作用の軽減効果を検討することを目的とした調査（平成10年7月～平成16年7月）が実施され、それぞれ①47例、②2,614例、③1,593例、④111例が収集された。

市販後臨床試験は、第6回新医薬品第二調査会（平成9年11月17日）指示事項に対する「高齢者、肝及び腎機能障害患者における本剤の薬物動態試験の実施を検討する」旨の回答に基づき、高齢・非高齢パーキンソン病患者及び肝・腎機能障害のあるパーキンソン病患者における本剤の血中動態を明らかにする目的で、平成12年12月から平成15年3月まで実施された。

その他、調査会指示事項に関する非臨床試験4試験が実施された。

* 承認条件2：今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬の長期投与による有効性、安全性、継続投与の可能性、予後に関してデータの収集を行い、再審査の資料として提出すること。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された4,717例のうち、重複症例25例が除外され、4,692例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は20.4%（957/4,692例）であり、患者背景等が異なることから、単純に比較することはできないものの、承認時までの試験における副作用発現率36.3%（177/488例）と比べて高くなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用及びその発現率は、精神障害6.8%（319/4,692例、内訳：幻覚225件、妄想46件、不眠症23件、精神症状21件等）、神経系障害6.4%（299/4,692例、内訳：ジスキネジー108件、浮動性めまい73件、傾眠32件、頭痛28件等）、胃腸障害5.1%（240/4,692例、内訳：悪心147件、嘔吐20件等）であり、承認時までの試験と比べて、副作用の種類に大きな違いは認められず、それぞれの発現率も高くなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、レボドパ併用の有無、性別、年齢、罹病期間、Yahr重症度、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、精神疾患の既往あるいは合併の有無及び抗パーキンソン病薬以外の併用薬の有無が検討され、性別、年齢、罹病期間、Yahr重症度、肝機能障害の有無及び抗パーキンソン病薬以外の併用薬の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。性別及び肝機能障害の有無を除いた各要因のうち、2つの要因の相関関係を全ての組合せで検討したところ、いずれの組合せにおいても有意（ $p<0.05$ ）な相関関係が認められた。そこで、それぞれの要因を層別化し、各層における他の要因を有する症例の分布を確認した上で副作用発現について検討を行った結果、以下のように説明できる。①65歳未満・以上の区分で副作用発現率に有意差が認められた（65歳未満：18.1%[336/1,860例]、65歳以上：21.9%[621/2,832例]）理由は、高齢化に伴い他の疾患を罹患する可能性や、生理機能が低下し、他の併用薬を服用する可能性が高くなるため副作用発現率が高くなったと考えられる。②3年未満を除き、罹病期間が長いほど副作用発現率が高く（3年未満：17.6%[134/763例]、3年以上5年未満：16.6%[134/805例]、5年以上10年未満20.2%[334/1,652例]、10年以上24.9%[322/1,294例]）、罹病期間の長さは副作用発現の要因の一つと考えられ、レボドパ製剤の長期治療及び高用量投与による副作用誘引の可能性が高い。③Yahr重症度Ⅰを除き、Yahr重症度が高いほど副作用発現率が高く（Ⅰ：19.6%[33/168例]、Ⅱ：17.9%[165/921例]、Ⅲ：18.9%[455/2,403例]、Ⅳ：25.2%[255/1,012例]）、パーキンソン病が進行性の疾患であることから罹病期間と相関することは一般的である。したがって、主な副作用発現の要因とされる罹病期間が影響した結果と考えられる。④抗パーキンソン病薬以外の併用薬の有無では、「有」の患者の副作用発現率が23.0%（809/3,521例）と、「無」

の患者の 12.6% (148/1,171 例) より高かった要因は、患者の高齢化が考えられる。性差では、男性の副作用発現率が 18.6% (399/2,145 例)、女性では 21.9% (558/2,547 例) であったが、罹病期間が男性より女性で長い傾向があることが影響したと考えられる（肝機能障害の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において、後述）。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性集計対象症例 4,692 例のうち、パーキンソン病以外の症例 70 例（脳血管障害性パーキンソン症候群 17 例、進行性核上性麻痺 12 例、線条体黒質変性症 9 例、脳変性疾患 4 例等）、レボドパ非併用の症例 139 例、Yahr 重症度 V 度の症例 182 例、Yahr 重症度不明の症例 6 例の計 364 例（除外理由の重複を含む）が除外され、4,328 例が有効性集計対象症例とされた。臨床症状について、本剤投与前、投与 8 週後及び投与 16 週後又は中止・脱落時に、Yahr 重症度及び UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) が調査され、投与 8 週後及び投与 16 週後又は中止・脱落時に担当医師の印象が「極めて有効、有効、やや有効、有効性なし、悪化」の 5 段階で評価された。「有効性なし」及び「悪化」と判断された症例の割合（以下「無効率」という。）は 26.4% (1,143/4,328 例) であった。承認時までの臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）におけるレボドパ併用例では、全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」で評価され、「軽度改善」以上と評価された症例の割合は 69.3% (194/280 例) であり、判定基準、患者背景等が異なることから、単純に比較することはできないものの、使用成績調査における無効率が承認時の無効率（「不変」及び「悪化」と判断された症例の割合＝30.7%）より高くなる傾向は認められなかった。

有効性に及ぼす背景別要因として、性別、年齢、罹病期間、Yahr 重症度、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、精神疾患の既往あるいは合併の有無及び抗パーキンソン病薬以外の併用薬の有無が検討され、年齢において無効率に有意差が認められた。年齢の影響について申請者は以下のように説明した。65 歳以上及び 75 歳以上の症例での無効率は、29.0% (746/2,572 例) 及び 33.1% (261/789 例) であり、それぞれ 65 歳未満及び 75 歳未満の症例の無効率 22.6% (397/1,756 例) 及び 24.9% (882/3,539 例) よりも高かった。また、75 歳以上の症例の無効率は 65 歳以上の症例より高かった。高齢者には、レボドパ製剤による長期治療の患者も含まれ、レボドパ製剤が副作用発現のために増量できない状態もみられる。レボドパ製剤が増量できない場合には、症状改善に必要なドパミン量が補給できず、その後症状が悪化しても治療が困難となる。本剤は、ドパミンの代謝酵素である MAO-B を阻害し、レボドパ製剤により補給したドパミンを有効利用することにより効果がみられるが、高齢者の中には必要なレボドパ製剤の治療を副作用発現のために受けられない場合があり、その結果、高齢者において無効率が高くなったと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

使用成績調査の安全性集計対象 4,692 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 2,832 例収集され、副作用発現率は 21.9% (621/2,832 例) であり、非高齢者（65 歳未満）での 18.1% (336/1,860 例) より有意に高かった。この理由として、レボドパ治療の長期化と他剤併用が影響した可能性が考えられたと申請者は説明した（「2-1 安全性」の項参照）。また、新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明した。使用成績調査において 2 件以上発現した副作用で、65 歳未満の患者より 65 歳以上の患者で発現率が有意に高かったものは、食欲不振、せん妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐及び歩行異常であり、投与に際して注意が

必要と考えられるため、使用上の注意の高齢者への投与の項にて注意喚起を行うこととする。副作用の重篤度について、65歳以上の症例で5件以上発現した重篤な副作用は幻覚と妄想であったが、両症状とも65歳未満と65歳以上の症例で発現率に差はみられなかった。また、幻覚と妄想は、既に使用上の注意の重大な副作用の項にて高齢者を含む全投与患者に対し注意喚起を行っていることから、副作用の重篤度については、新たな対応の必要はないと考える。一方、65歳以上の症例での無効率は29.0%（746/2,572例）と、65歳未満の症例での22.6%（397/1,756例）より有意に高かった（「2-2 有効性」の項参照）。

腎機能障害を合併している患者は、使用成績調査の安全性集計対象より25例が収集され、副作用発現率は28.0%（7/25例）と、腎機能障害を合併していない患者での副作用発現率20.4%（950/4,667例）との間に有意差は認められなかった。一方、腎機能障害を合併している患者の無効率40.9%（9/22例）と腎機能障害を合併していない患者の無効率26.3%（1,134/4,306例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を合併している患者は、使用成績調査の安全性集計対象より99例が収集され、副作用発現率は30.3%（30/99例）と、肝機能障害を合併していない患者での20.2%（927/4,593例）より有意に高かった。主な副作用は、幻覚6件、肝機能異常5件、悪心3件、傾眠2件であり、これらはいずれも既に使用上の注意に記載されている。また、幻覚、下痢、起立性低血圧、突然死、発熱、妄想の各1件は重篤な副作用であった。肝機能障害を合併している患者に対しては、使用上の注意の慎重投与の項に記載され注意を喚起していることから、特別な対応は不要と考えると申請者は説明した。一方、肝機能障害を合併している患者での無効率23.7%（22/93例）と、肝機能障害を合併していない患者での26.5%（1,121/4,235例）との間に有意差は認められなかった。

また、75歳以上の患者（第4回新医薬品第二調査会指導事項に基づく）及び精神疾患の既往又は合併がある患者について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。

75歳以上の患者は、使用成績調査の安全性集計対象より、905例が収集され、副作用発現率は22.0%（199/905例）であり、75歳未満の患者での20.0%（758/3,787例）との間に有意差は認められなかった。しかしながら、使用成績調査において2件以上発現した副作用で、75歳未満の患者より75歳以上の患者で発現率が有意に高かった事象は、食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心及び歩行困難であり、投与に際して注意が必要と考えられるため、使用上の注意の高齢者への投与の項にて注意喚起を行うこととすると申請者は説明した。また、申請者は、75歳以上の高齢者に対して注意喚起を行うこと及び使用成績調査において905例の調査結果が収集されたことから、「75歳以上の高齢者に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。」の記載は削除可能と考えると説明した。一方、75歳以上の患者での無効率は33.1%（261/789例）と、75歳未満の患者での24.9%（882/3,539例）より有意に高かった。この理由として、加齢に伴うレボドパ投与量の減少が要因と考えられたと申請者は説明した（「2-2 有効性」の項参照）。

精神疾患の既往又は合併がある患者は、使用成績調査の安全性集計対象より289例が収集され、副作用発現率は24.9%（72/289例）であり、精神疾患の既往又は合併がない患者での20.1%（885/4,403例）との間に有意差は認められなかった。一方、精神疾患の既往又は合併がある患者での無効率は27.0%（68/252例）と、精神疾患の既往又は合併がない患者での26.4%（1,075/4,076例）との間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、「高齢者への投与」の項で新たな注意喚起を行うことは適当であり、「75歳以上の高齢者に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。」の記載を削除することは可能と判断した。

3. 特別調査について

3-1 長期使用（5年間）に関する調査

本調査で収集された47例のうち、非対象患者（多系統変性症）1例及び併用禁止薬併用例2例の計3例が除外され、44例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は59.1%（26/44例）であった。副作用の発現時期別（6ヵ月毎）の発現率は、治療開始6ヵ月まで

が 47.7% (21/44 例) と最も高く、24 ヶ月までに副作用全体の 84.6% (22/26 例) が発現していた。治療開始 24 ヶ月以降の副作用発現症例は 2 例 (幻覚、易興奮性、錯乱状態、失見当識各 1 例) であり、長期投与によるものと考えられる副作用発現頻度の上昇はみられなかったと申請者は説明した。

安全性集計対象症例のうち、適応外使用 (レボドパ非併用) 6 例が除外され、38 例が有効性集計対象症例とされた。無効率は 28.9% (11/38 例) であった。6 ヶ月毎の無効率は、いずれの時期においても 25.0% 以下で推移していた。5 年間治療が継続された症例は、11 例であり、有効性が維持されていた症例は 9 例であった。

以上より、機構は、本調査で検討された症例数は非常に限られているが、本調査の結果に基づく新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-2 継続調査

使用成績調査が終了し、本剤投与継続例として登録された 3,087 例中、医師多忙のため調査票が回収されなかった 473 例を除く 2,614 例の調査票が収集され、重複症例 18 例が除外された 2,596 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 18.7% (485/2,596 例) であった。また、担当医師の判断により「全く安全、ほぼ安全、やや問題あり、問題あり、評価不能」の 4 段階 5 区分で評価された安全度が「全く安全」であった症例の割合は 70.1% (1,821/2,596 例) であった。一方、安全性集計対象症例から適応外使用 186 例が除外された 2,410 例における有効性が、担当医師の判断により「極めて有効、有効、やや有効、有効性なし、悪化、評価不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「やや有効」以上の症例の割合が 70.4% (1,696/2,410 例) であった。また、担当医師により投与開始後 6 ヶ月毎に本剤投与の継続の可否が判断され、調査終了例 1,435 例中 1,432 例が継続可能 (2 例は終了時に投薬中止、1 例は医師の転院のため評価なし)、中止・脱落例 1,161 例中 641 例が、患者不来院等で調査は中止となったが継続は可能であると評価され、本剤投与が継続可能と判断された症例は 79.9% (2,073/2,596 例) であった。これらの結果について、申請者は以下のように説明した。本調査は、重要な基本的注意 (3) 「本剤の投与中は、定期的に効果が持続していることを確認し、効果が消失している場合は使用を中止し、漫然と投与しないこと。」を確認するために実施した。担当医師が継続不可能と判断した理由は、副作用の発現が 250 例 (56.7%) で最も多く、効果消失が 35 例 (7.9%)、症状の悪化が 27 例 (6.1%)、合併症の悪化・併発 27 例 (6.1%) であり、有効性の観点から継続不可能と判断されたのは、効果消失及び症状の悪化を合わせた 62 例 (14.1%) であった。医療現場において、安全性は投与継続の判断を行うために重要であり、投与中止理由として約半数が副作用の発現となっているのは、当然の結果と思われる。また、本調査の結果では、効果の消失 (14.1%) も投与中止を判断する材料となっていた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果に基づく新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-3 予後調査

使用成績調査実施中又は継続調査実施中に本剤の投薬を中止し、登録された症例 1,796 例のうち、医師多忙のため調査票が回収されなかった 203 例を除く 1,593 例の調査票が収集され、重複症例等 7 例が除外された 1,586 例に、使用成績調査中の死亡例 19 例、継続調査中の死亡例 94 例及び継続調査終了例 1,435 例の計 1,548 例を加えた 3,134 例が予後調査集計対象症例とされた。

本調査は、英国にて塩酸セレギリン (以下、「本薬」という。) とレボドパ併用により、レボドパ単独投与より死亡率が上昇すると報告 (Br. Med. J. 1995、以下「BMJ 論文」という。) されたため、市販後に死亡率及び死亡原因について調査することを目的として実施された。本調査での死亡例は 290 例であり、人年法で算出された推定死亡率は 30.0 人/1000 人・年であった。主な死亡原因は、肺炎 79 例、悪性腫瘍 14 例、嚥下性肺炎 12 例、パーキンソン病及び呼吸不全各 7 例、心不全及び敗血症各 6 例、胃癌及び呼吸困難各 5 例であり、71 例が原因不明であった。

これらの結果について、申請者は以下のように説明した。本調査における推定死亡率は、BMJ 論文で示された本薬＋レボドパ併用群の推定死亡率 50.7 人/1000 人・年より低く、さらに比較対照であったレボドパ単独群の推定死亡率 32.1 人/1000 人・年よりも低かった。また、死亡原因については、BMJ 論文で報告されたような虚血性心疾患、脳血管障害、心血管障害による死亡は BMJ 論文より少なく、本調査では、一般的にみられる肺炎や悪性腫瘍が主たる死因であった。以上より、本剤の市販後調査においては BMJ 論文で報告されたような死亡率増加は認められないものと考ええる。

なお、申請者は、BMJ 論文の死亡率に関する報告を踏まえ、承認条件 1 及び使用上の注意の「2.重要な基本的注意（2）」に同意に関する事項を記載したが、死亡率に関し問題がみられなかったことより、これらの記載は必要ないと考えられるため承認条件の解除と使用上の注意の記載の削除を申し出た。

機構は、BMJ 論文における患者背景と本剤の予後調査における患者背景との異同を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。BMJ 論文には患者背景が記載されていないため、当該研究の 1 回目の中間報告である「Br. Med. J. 307:469-472, 1993 (3 年目の中間報告)」の患者背景と比較したところ、性別では BMJ 論文より本薬の予後調査で女性の比率が高く、平均年齢では予後調査の方が 2.5 歳高く、Yahr 重症度では予後調査で重症患者の比率が高かった。予後調査と BMJ 論文では患者背景が異なり、予後調査の患者は女性が多い（一般的に男性より女性の方が寿命が長い）ものの、年齢が高く、重症度もより重症であるため、予後調査の対象の方が、死亡に関するリスクが高い患者群と考えられる。

機構は、BMJ 論文公表以降の本薬とレボドパ併用による死亡率上昇に関する公表論文の有無、並びに国内外のパーキンソン病に関する治療ガイドライン又は総説における本薬の臨床的位置付け及び死亡率が高まる等の具体的な注意喚起の内容も踏まえ、当該承認条件の記載を削除することが妥当であるのか、再度説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。BMJ 論文で報告された死亡率増加に関して、以下の条件で文献検索を実施したところ、104 報が該当し、研究報告（試験や調査により死亡率に関する結果が報告されている文献）は、BMJ 論文の続報 3 報（Br.Med. J. 316: 1191-1196, 1998、NEUROLOGY 57: 1687-1694, 2001、NEUROLOGY 71: 474-480, 2008）を含む 10 報が該当した。

検索実施日：平成 20 年 10 月 2 日

データベース：EMBASE、MEDLINE

検索 key word：Parkinson Disease、selegiline、mortality、1996 年以降（BMJ 論文は 1995 年 12 月 25 日に公表）

これら 10 報の報告は、いずれも本薬とレボドパの併用により死亡率の上昇を示唆するものではなかった。また、BMJ 論文の続報（平均追跡期間 6.8 及び 9.2 年の中間報告、並びに追跡期間の中央値 14 年の最終報告）では、いずれもレボドパ単独群の死亡率とレボドパと本薬の併用群の死亡率の間に有意な差はみられていない。本剤の市販後調査の結果では、BMJ 論文で報告された患者群より高年齢で重症度が高いにもかかわらず、死亡率は BMJ 論文で報告されたレボドパ単独群と類似した値であり、BMJ 論文で報告された本薬＋レボドパ群の死亡率ほど高くはなかった。BMJ 論文の死亡率増加の報告は使用上の注意の 2. 重要な基本的注意（6）の項に記載していることから、死亡率増加に関し注意喚起を怠るわけではない。

また、国内外のパーキンソン病に関するガイドラインでの本薬の位置付け及び死亡率に関する内容を、日本（日本神経学会）、米国（米国パーキンソン病治療グループ）、欧州（EFNS：欧州神経学会）につき調査した。パーキンソン病治療ガイドライン 2002（日本神経学会）では、本薬の安全性について、「L-ドーパとセレギリンの併用は死亡率を高くするとの報告がなされたことがあるが、その後、レベル 1b の長期試験の 5 報告のメタアナリシス結果ではセレギリン服用により死亡率が高くなることはなかったと結論された。更に、スコットランドで行われた調査では、逆に L-ドーパ単独治療の死亡率は、対照及びセレギリンプラス L-ドーパ併用群の 2 倍であり、対照とセレギリンプラス L-ドーパ併用群の間での死亡率には有意差はなかったと報告された。」と記載されており、米国及び欧州の

ガイドラインにおいても、本薬の死亡率の増加については記載されているが、具体的な注意喚起についての記載はみられなかった。また、前述の文献検索結果から総説にて注意喚起されているかを調査したところ、1報が該当した(D. Deleu, Saudi Med J 18; 115-126, 1997)。当該文献はサウジアラビアでの報告であるが、サウジアラビアで本薬が使用されていることは確認できておらず、本文献がどのような位置付けになるかは不明である。以上より、BMJ 論文を完全に否定するだけの明確な根拠はないが、裏付ける根拠もなく、少なくとも BMJ 論文が公表されたことは、引き続き情報提供する必要はあると考えるが、同意取得を必須とするだけの根拠もみられないと考える。

機構は、以下のように考える。市販後に、予後に関する検討が行われたことはある程度意義があったものと考ええるが、比較する対照群はなく、限られた症例数での検討であることから、死亡率に関し問題がないことを示す根拠として十分とはいえない。しかしながら、BMJ 論文の続報において、死亡率に有意差は認められていないこと、現在の重要な基本的注意(6)等により BMJ 論文に関し注意喚起及び情報提供は継続されることから、承認条件 1「本薬の有効性、安全性を患者に対し十分説明し、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。」の記載及び使用上の注意「2.重要な基本的注意(2)」の記載(投与に際しては、次の点を文書を用いて患者(あるいはそれに代わる適当な者)に十分説明し、同意を得ること。以下、省略)を削除することは可能と判断した。

3-4 レボドパ減量による副作用の軽減効果を検討することを目的とした調査

使用成績調査安全性集計対象症例 4,692 例のうち、957 例に副作用が発現し、111 例でレボドパが減量された。そのうち 87 例で本剤の投与を継続できた。

本調査は、使用上の注意の「2.重要な基本的注意(4)」の適切性を確認することを目的に実施された。本剤継続可能であった 87 例では、レボドパ減量のための処置で 44 例が回復しており、さらに本剤の減量により、15 例が回復した。また、レボドパ減量後に他剤併用等の処置を実施した 12 例が回復した。したがって、レボドパ減量のみと、他の処置を合わせ 63.9% (71/111 例) の症例で、副作用への対応が可能であった。

申請者は、以下のように説明した。レボドパ減量時には、減量するレボドパ量が最も重要である。レボドパ減量後、本剤が投与継続できた 87 例の減量前及び減量後のレボドパの投与量は、409.9mg 及び 310.6mg であり、レボドパ減量後本剤の中止に至った 24 例の減量前及び減量後のレボドパの投与量は、447.9mg 及び 366.7mg であった。また、レボドパ減量のみで処置可能であった 87 例の処置毎のレボドパの減量状況を比較すると、レボドパ減量のための処置において、減量前後のレボドパの用量比が最も小さかった。レボドパ減量により本剤の投与継続が可能となった症例にみられた副作用は、幻覚 36 件、ジスキネジー 32 件、妄想 9 件、悪心 6 件等であった。一方、本剤は、選択的に MAO-B を阻害しドパミンの代謝を抑制するため、レボドパ製剤と併用し有効性を示すのは、レボドパ製剤により補給されたドパミンを有効利用するためである。したがって、レボドパ製剤の投与量を減量することも可能となり、その結果レボドパ製剤の高用量による問題点の発現を抑え、レボドパ製剤をより長期的に使用することが可能となる。以上より、使用上の注意に記載しているレボドパの副作用発現時における対処方法は、レボドパを減量する量が適切に選択されれば、有効な処置方法であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 市販後臨床試験について

高齢・非高齢パーキンソン病患者及び肝・腎機能障害のあるパーキンソン病患者における薬物動態の検討

本剤により治療を受けている患者で、維持量が 1 日 2.5mg (朝食後 1 錠) 又は 1 日 5mg (朝食後 1 錠及び昼食後 1 錠) である患者を、I 群 (13 例) : 非高齢 (65 歳未満) で肝及び腎機能正常者、II 群 (15 例) : 高齢 (65 歳以上) で肝及び腎機能正常者、III 群 (10 例) : 腎機能正常かつ肝機能異常患者 (年齢不問)、IV 群 (7 例) : 肝機能正常かつ腎機能異常患者 (年齢不問) の 4 群に分け、朝食後 1 錠服用後、本薬及び代謝物の血中濃度が測定され

た。各血中濃度は定常状態にあると考えられ、投与量で補正した薬物動態パラメータについて、I群を対照としてII～IV群と比較した。

その結果、未変化体の最高血中濃度 (C_{max})、 C_{max} 到達時間 (T_{max}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) はI群と各群との間に有意差は認められなかったが、血中濃度-曲線下面積 (AUC) はI群に比べ、II群及びIV群で有意に高かった。代謝物のデスメチルセレギリンでは、II群及びIV群の AUC がI群に比べ有意に高く、IV群の T_{max} がI群に比べ有意に遅延した。また、代謝物のメタンフェタミンでは、III群及びIV群の T_{max} がI群に比べ有意に遅延し、アンフェタミンでは、各群のいずれのパラメータにおいても有意差は認められなかった。

これらの結果について、申請者は、以下のように説明した。未変化体について、高齢者群と腎機能障害群の AUC が有意に高かったが、クリアランスには有意差がなく、加齢や軽度の肝障害及び腎障害が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。軽度の肝機能障害を有する患者では、メタンフェタミンの T_{max} が遅延するが、血中濃度の上昇はほとんどみられず、本剤の安全性への影響は少ないと考えられた。軽度の腎機能障害を有する患者では、デスメチルセレギリンとメタンフェタミンの T_{max} が遅延し、デスメチルセレギリンの AUC が増加するが、血中濃度の上昇はほとんどみられず、本剤の安全性への影響は少ないと考えられた。今回の試験では、肝及び腎機能障害の重症度が低い患者を対象としており、中等度及び高度の肝及び腎機能障害を有する患者に対しては、本剤を慎重に投与することが重要である。なお、重篤な肝・腎機能障害を有する患者に対しては、既に使用上の注意で「慎重投与」として記載し、注意喚起を行っている。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. その他の試験について

5-1 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の寿命及び脳卒中の発症に及ぼす本薬、レボドパのそれぞれ単独または併用投与の影響

本試験は、第3回、第4回及び第5回新医薬品第二調査会における「脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いて、対照群、L-dopa 単独群、本薬単独群及び本薬と L-dopa 併用群における生存率及び脳血管性病変の発現率を観察する追加試験を速やかに実施し、試験結果を報告すること」との指示事項に基づき、平成9年5月から平成10年6月まで実施された。[] で自家繁殖した雄性 SHRSP に、12週齢の実験開始日より、溶媒、本薬 0.2mg/kg 及び L-dopa 10mg/kg を、投与容量を 10mL/kg として経口投与した。

平均生存期間は、対照群 190 日 (最短及び最長生存期間: 94 及び 260 日、以下同様) L-dopa 単独群 197 日 (116 及び 288 日)、本薬単独群 190 日 (97 及び 338 日)、本薬と L-dopa 併用群 196 日 (95 及び 270 日) であり、有意差は認められなかった。また、 Kaplan-Meier の生存曲線についても群間に有意差は認められなかった。いずれの群においても実験開始時約 230mmHg であった平均収縮期血圧は最大約 260mmHg まで上昇し、長期間安定値を示した。25 週齢時、対照群と比較して、本薬と L-dopa 併用群で有意に低かった。25 週齢前後で、脳卒中発症による血圧変動を示す個体が現れ、平均体重にも変動がみられるようになった。脳卒中発症率は、対照群では 100% (19/19 例)、L-dopa 単独群で 100% (20 例/20 例)、本薬単独群で 84.2% (16 例/19 例)、本薬と L-dopa 併用群で 84.2% (16 例/19 例) であり、有意差は認められなかった。対照群及び本薬単独群と比較して、L-dopa 単独群では副腎における血管壊死の発現率が有意に高く、また、副腎の硝子化の発現率は、対照群と比べ L-dopa 単独群で有意に高かった。

申請者は、今回の試験において、本薬投与により有意な脳血管障害発生頻度の増加は観察されなかったことから、脳卒中易発症モデル動物における脳血管障害発症率増加に対して本薬は影響しないことが示唆されたと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5-2. ヒト血小板を用いての MAO-B 阻害飽和の遊離本薬濃度に及ぼす影響の検討

本試験は、第5回新医薬品第二調査会指示事項に対する、本薬による MAO-B 結合部位

の飽和が未変化体の AUC に影響を及ぼすとの推察を確認するため試験を実施する旨の回答に基づき、平成 9 年 11 月から平成 10 年 2 月まで実施された。健康成人から採取した多血小板血漿 (PRP) を、本薬の溶液に添加し (最終濃度 0、1、2.5、5、10、50、150、200ng/mL)、37℃で 30 分間反応させたのち基質溶液 (kynuramine dihydrobromide) を添加して 37℃で 120 分間反応させ、励起波長 312nm、測定波長 380nm にて測定した蛍光強度を MAO 活性の指標とした。MAO 阻害活性は、本薬 5ng/mL でほぼ飽和に達した。MAO 阻害活性が飽和に達した濃度域 (5~10ng/mL) では、本薬添加量 (X) と遊離本薬濃度 (Y) との関係の回帰直線式は、 $Y=0.0103 X -0.0190$ であり、傾きが血小板を添加しなかった場合とほぼ同様であったのに対し、MAO 活性阻害が飽和しない濃度域 (0~5ng/mL) では、 $Y=0.0040 X +0.0152$ (0~5ng/mL, $r=0.90978$) であり傾きがより低値であった。

申請者は、以下のように説明した。本薬の不可逆的な MAO-B 活性阻害が飽和すれば、未結合の本薬の血中濃度が増加し、この現象がヒト第 I 相試験での高用量における AUC の増加の一つの要因になった可能性が考えられたが、LC/MS/MS による高感度な本薬濃度の測定法を確立後行った試験で、MAO-B 阻害飽和による明らかな遊離本薬濃度の上昇は認められず、ヒト血小板を用いた試験でも、結合の飽和による遊離の本薬濃度の増加を十分説明し得なかった。そこで、ラットを用いた *in vivo* の検討も行った。本薬 (1、2、4 及び 10mg/kg) を各 5 匹の雄性ラットの門脈内に投与したときの C_{max} 及び AUC は、静脈内投与に比べて有意に低かった。また、静脈内投与と門脈内投与時の AUC から求めた初回通過率は、4mg/kg まで用量に相関して増加し、それ以上の用量では約 70% で、ほぼプラトーに達した。本試験では、1mg/kg では AUC は非常に低値で、2mg/kg から 4mg/kg にかけて、AUC が用量との比例関係を越えて上昇する非線形となった。この AUC と投与量の関係は、本薬が肝の MAO-B に不可逆的に結合することにより生じているものと考えられた。ラットでは、2mg/kg の用量までは、この肝への不可逆的な結合が大きく影響し、血中の本薬濃度は低値を示しているが、それ以上の用量では血中濃度が上昇している。しかし、血中本薬濃度が増加した根拠として、肝での MAO-B を含む結合の飽和によることを否定する結果ではなかったが、*in vitro* 試験の結果、MAO-B 結合の飽和による遊離本薬濃度の増加については、十分に説明し得なかった。

機構は、承認時の申請者の説明 (投与量が 12.5mg 以上で、用量比以上の AUC の上昇が認められたのは、MAO-B 結合部位の飽和による) の妥当性について、提出された試験成績等より、MAO-B 結合部位の飽和によると結論づけることは困難であると考えた。

5-3. 本薬の代謝に関与するチトクロム P450 (以下、「CYP」という。) 分子種の推定及び CYP 分子種で起こる相互作用試験 (Drug Metab. Pharmacokinet. 17: 199-206. 2002)

本試験は、第 4 回新医薬品第二調査会指示事項に対する、本剤及び併用される薬剤による代謝毒性の実験を行い、その結果に基づいて使用上の注意を改訂する旨の回答に基づき、平成 10 年 9 月より実施された。なお、CYP3A4 及び 2D6 については、承認時より使用上の注意に記載され、注意喚起されている。

本薬の代謝に関与する CYP 分子種の推定は、11 種の CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、4A11) をそれぞれ単独で発現させたリコンビナントでの代謝試験、及びヒト肝ミクロソームと CYP 分子種の抗体を用いた本薬代謝の阻害試験の結果、本薬の代謝に関与する CYP 分子種は CYP2B6、CYP1A2 及び CYP3A4 であることが示唆された。相互作用の試験では、CYP2B6 及び 2C19 が関与することが示唆された。

申請者は、以下のように説明した。平成 12 年 7 月 9 日現在では、使用成績調査として 1,090 例が収集されており、その中で CYP2B6、1A2 及び 2C19 (CYP3A4 については既に使用上の注意に記載済のため調査せず) にて代謝される薬剤の併用状況及び重篤な副作用の発現状況を調査した結果、これらの薬剤の併用例では重篤な副作用の発現は認められなかった。さらに、本薬の海外添付文書に CYP に関する相互作用の記載はなく、CYP に対する注意喚起は行われていなかった。以上を踏まえ、CYP2B6、CYP1A2 は本薬の代謝に関与しているが、ヒトにおける本薬の薬物動態への影響は小さく、CYP2B6、CYP2C19 を介した相互作用は、本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、新た

な注意喚起は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5-4. ラットにおける血漿中代謝物の性差に関する追加試験

本試験は、第 5 回新医薬品第二調査会、口頭指示事項に対する回答に基づき、平成 11 年 6 月から平成 11 年 9 月まで実施された。雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 1.5mg/kg 経口投与した時、血漿中総放射能濃度は、雌雄共に投与後 15 分に C_{max} （雄： 308ng eq./mL 、雌： 442ng eq./mL ）を示した。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ $1,610$ 及び $2,210\text{ng eq.} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.8 及び 4.7 時間であった。各時点の血漿中未変化体濃度は雄では、投与後 30 分で 9.82ng eq./mL 、雌では、投与後 5 分で 15.23ng eq./mL を示した後、速やかに消失し、投与後 6 時間でそれぞれ 0.07ng eq./mL 及び検出限界未満となった。今回検討した既知代謝物では雌雄共にアンフェタミン、メタンフェタミン及び N-デスメチルセレギリンの血漿中濃度が p-ヒドロキシアンフェタミン、p-ヒドロキシメタンフェタミン及びエフェドリンの血漿中濃度より高かった。一方、投与 24 時間の尿中排泄率は、雄性及び雌性でそれぞれ投与放射能の 73.5 ± 4.0 及び $82.6 \pm 2.2\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。以上より、血漿中及び尿中の薬物動態に明らかな性差は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された副作用は、使用成績調査 69 例 97 件、特別調査（継続調査）62 例 85 件、自発報告 37 例 50 件の計 167 例 232 件であった（同一症例 1 例を含む）。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、幻覚 44 件、妄想 23 件、せん妄 11 件、精神症状及び起立性低血圧各 8 件、及び易興奮性 6 件等であった。これらの中で、幻覚、妄想、せん妄は使用上の注意に重大な副作用として記載している症状であり、新たな対応策を講じず、情報提供に努めたと申請者は説明した。使用上の注意から予測できる重篤な副作用が発現した症例のうち、2 例で死亡に至った。1 例は、本剤投与前からみられていた便秘が本剤投与 500 日後に増悪し、排便なく、4 日後に嘔吐し、吐物による誤嚥性肺炎にて死亡した。他の 1 例は、本剤投与 121 日後に自殺にて死亡した。いずれも本剤との因果関係は不明であった。また、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、57 例 61 件であり、発現した主な副作用は悪性症候群及び死亡各 7 件、胃潰瘍 4 件、低血糖症、脳出血及び血圧変動各 3 件等であった。転帰は、軽快又は回復 45 件、未回復 3 件、後遺症あり 1 件、不明 2 件及び死亡 10 件であった。転帰死亡症例 10 件（10 例）について、申請者は、以下のように説明した。脱水症状が発現し死亡に至った 1 例は、発熱によるものと考えるが、本剤と死因との因果関係及び被疑薬については不明であると担当医師により判断された。脳内出血が発現し死亡に至った 1 例は、本剤と脳内出血との関連は不明であるが、併用薬（小児用バファリン）との関連も考えられた症例であった。血圧変動が発現し死亡に至った 1 例は、血圧変動と本剤との因果関係は不明であるものの、合併していた腎不全、心不全が回復せず死亡に至った症例であった。その他の症例は、入浴中の心肺停止により死亡した症例 1 例、早朝の突然死 1 例、川での溺死 1 例及び入浴中の溺死 4 例であり、いずれも死因が明らかでない症例、又はパーキンソン症状（on-off 症状）が一因と考えられた症例であった。

未知の副作用のうち、5 件以上発現したものは、意識レベルの低下 10 件、悪性症候群及び死亡各 7 件、血圧変動、胃潰瘍、筋骨格硬直及び転倒各 6 件、悪夢、徘徊癖、消化不良及びそう痒症各 5 件であった。申請者は、以下のように説明した。再審査申請時の使用上の注意には、「類薬の場合」として悪性症候群を副作用の項に記載しているが、今回の発現頻度と、一般に抗パーキンソン病薬の投与中止により悪性症候群が発現する可能性が考えられていることから、使用上の注意の重大な副作用の項に、本剤の副作用として悪性症候群を記載することが妥当であると判断し、平成 18 年 2 月に追加記載した。胃潰瘍については、6 件中 4 件が重篤であり、重篤 4 件中の 2 件は 1 年以上の本剤服用後に発現しており、

出血性の胃潰瘍も報告されていることから、平成 18 年 2 月、重大な副作用の項に追加記載した。血圧変動は、6 件中 3 件が重篤で、残り 3 件が軽微でない症状である。本剤の副作用として、高血圧、低血圧の両方が使用上の注意に記載されているため、血圧変動の発現する可能性はあるものと考えられ、平成 18 年 2 月、使用上の注意のその他の副作用の項に追加記載した。徘徊癖については、5 件中 1 件が重篤であるが 3 件は軽微なものであった。本剤との因果関係が否定できない症状であるため、使用上の注意のその他の副作用の項に徘徊癖を記載する予定である。意識レベルの低下、転倒、筋骨格硬直、そう痒症、消化不良及び悪夢には重篤なものはみられず、日常においてもみられる症状と考えられたが、本剤との因果関係に基づき詳細に検討したところ、意識レベルの低下、筋骨格硬直、消化不良及び悪夢については、本剤の因果関係が疑われる「明らかに関連あり」及び「多分関連あり」と評価された症例の集積状況を踏まえ、使用上の注意のその他の副作用の項に追加記載することとする。

また、申請者は、再審査申請時に 4 件以下であった未知の副作用についても、本剤との関連及び新たな対応の必要性について検討し、低血糖症、無力症、運動低下、うっ血性心不全、麻痺性イレウス、多形紅斑、アカシジア、記憶障害、躁病、ねごと、胃腸障害、筋攣縮、頸部痛及び四肢痛は、本剤投与との関連が強いとは判断できないが、否定することも困難と思われ、使用上の注意に追加記載すると説明した。なお、低血糖症は発現したすべての症例で重篤であったため、平成 18 年 2 月に重大な副作用の項に追加記載され、既に注意が喚起されている。

さらに、再審査申請後の重篤な副作用及び未知の副作用の発現状況についても検討され、未知の副作用として 3 件の集積が認められたイレウス及び 2 件の集積であったものの本剤との因果関係が否定できない症状であった紅斑をその他の副作用の項に追記すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、感染症に該当する報告はみられなかった

7. 相互作用について

市販後調査の情報には、相互作用によると思われる副作用発現はみられなかった。

8. 研究報告について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、本剤の安全性に関する海外での報告 5 件である。本剤投与による起立性低血圧（重篤度不明）、高血圧発作（重篤）の発現に関する報告及び本剤増量後激越、錯乱（重篤）が発現した報告（各 1 件）については、いずれも既知の副作用であり、申請者は、今後も同様の報告に十分留意し、適切な情報の収集・提供に努めると説明した。Punding（未知・非重篤）の発現に関する研究報告 1 件については、パーキンソン病の罹病期間が 10～20 年で、レボドパを服用している患者で punding が発現した 3 例の症例報告であり、そのうち 1 例が本薬を併用していた症例であった。本薬とペルゴリドの中止により症状が軽減しており、申請者は、本薬との関連は否定できないが、今後も同様の報告に十分留意し、適切な情報の収集・提供に努めると説明した。残りの 1 件は、エフェドリンとの併用により高血圧（未知・非重篤）が発現したエフェドリンとの相互作用に関する報告であった。本薬とエフェドリンとの相互作用については、本報告入手時において、Physicians' Desk Reference（PDR）及び企業中核安全性情報（CCSI）に記載されているものの本邦の添付文書においては未記載であったことから、平成 12 年 4 月、添付文書に記載され、注意喚起が行われている。

9. 重大な措置、海外からの情報について

本薬の承認国は、平成 20 年 10 月時点において、英国、ドイツ、フランス、米国等 89 カ国である。

再審査期間中及び再審査申請後現時点までに、国内外で重大な措置に該当する報告はみられなかった。

なお、本剤は、BMJ 論文の報告を踏まえ、承認条件 1「本薬の有効性、安全性を患者に対し十分説明し、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。」及び、承認条件 2「今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬の長期投与による有効性、安全性、継続投与の可能性、予後に関してデータの収集を行い、再審査の資料として提出すること。」により、本剤の長期投与に対する安全確保を行うことを条件に承認された。機構は、使用成績調査の依頼方法（「市販後調査全般について」の項において詳述）について確認したところ、予算不足のため調査できなかった医療機関があった旨の申請者の説明があり、製造販売後における本剤の安全対策に必要な経費の計上の検討が十分ではなかったとも解釈でき、調査の目的を果たすための申請者の姿勢に疑問も残る。承認条件 2 について、可能な限り収集された調査結果について、再審査の資料として提出された点は満たされたと考えるが、引き続き、本剤の安全対策が適切に実施されるべきと考える（承認条件 1 については、「3-3 予後調査」の項において、前述）。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上